

D 13

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 421 595

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

A1

DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 79 08505

(54)

Fixation d'os à des substances à surface poreuse riches en silicone et à surface spécifique élevée.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 C 8/00; A 61 F 1/00.

(22)

Date de dépôt ..... 4 avril 1979, à 15 h 21 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 5 avril 1978, n. 893.792 aux noms des inventeurs.*

(41)

Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 44 du 2-11-1979.

(71)

Déposant : THE BOARD OF REGENTS FOR AND ON BEHALF OF THE UNIVERSITY OF  
FLORIDA, résidant aux Etats-Unis d'Amérique.

(72)

Invention de : Larry Leroy Hench et Michael Montgomery Walker.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Société de Protection des Inventions.

La présente invention se rapporte à la fixation d'os à des substances à surface poreuse riches en silicone et à surface spécifique élevée et en particulier à un implant dentaire ou chirurgical et à son procédé de fabrication pour fixation sur l'os.

Les céramiques de verre et les verres à base de silicone biologiquement actifs sont bien connus des spécialistes. Ces substances sont caractérisées par leur aptitude à former une liaison chimique directe d'excellente résistance sur des os in vivo. La résistance de la fixation n'est pas liée fortement aux degrés de cristallinité de la substance biologiquement active. Toutefois on préfère souvent utiliser une céramique de verre partiellement ou complètement cristallisée car la dévitrification augmente la résistance de la substance biologiquement active elle-même. On a proposé d'élaborer plusieurs implants dentaires et chirurgicaux pour l'implantation sans ciment à partir de ces céramiques de verre et de ces verres biologiquement actifs et à partir de substances plus résistantes telles que l'oxyde d'aluminium et les alliages d'implants chirurgicaux. Les céramiques de verre et les verres biologiquement actifs à base de silicone de l'art antérieur contiennent généralement de 40 à 60 % en poids de silice comme formatrice de réseau plus des quantités notables de modificateur soluble tel que : oxyde de sodium, oxyde de potassium, oxyde de calcium, oxyde de magnésium, pentoxyde de phosphore, oxyde de lithium et fluorure de calcium. De l'oxyde de bore peut remplacer une partie de la silice. Une composition particulièrement préférée de l'art antérieur désignée comme étant la composition 45S5, contient 45 % en poids de silice, 24,5 % en poids d'oxyde de sodium, 24,5 % en poids d'oxyde de calcium et 6 % en poids de pentoxyde de phosphore. La liaison chimique entre une céramique de verre et un verre biologiquement actif et l'eau doit être distinguée de la liaison de type mécanique formée par la croissance et la pénétration du tissu osseux à l'intérieur de la surface de l'implant macroscopiquement poreux. On a cru jusqu'à présent de façon générale qu'une céramique de verre ou un verre biologiquement actif possédait son activité du fait de la réactivité de sa surface dans des solutions physiologiques.

En effet les ions solubles tels que les ions sodium et calcium sont l  ch  s sélectivement par la céramique de verre ou le verre, ce qui rend le fluide physiologique environnant plus alcalin. La solution alcaline attaque alors la céramique de verre ou le verre en formant une couche de gel de silice. C'est sur cette  
5 couche de gel de silice, conformément au mécanisme proposé, que l'os fraîchement formé se fixe (Hench, L.L., Splinter, R.J., Allen, W.C. et Greenlee, T.K., J. Biomed. Mater. Res. Symp., n   2 (Partie I), pages 117 à 141 (1971) ; Hench, L.L. et Paschall, H.A., J. Biomed. Mater. Res. Symp., n   4, pages 25 à 42 (1973) ;  
10 Hench, L.L. et Paschall, H.A., J. Biomed. Mater. Res. Symp., n   5 (partie I) pages 49 à 64 (1974) ; Piotrowski, G., Hench, L.L., Allen W.C. et Miller, G.J., J. Biomed. Mater. Res. Symp., n   6 pages 47 à 61 (1975) ; Clark, A.E., Hench, L.L. et Paschall, H.A.,  
15 J. Biomed. Mater. Res., 10, pages 161 à 174 (1976) ; brevet U.S. 3 919 723 ; 3 922 155 ; 3 981 736 ; 3 987 499 ; 4 031 571).

Il est bien connu de fixer les implants dentaires ou chirurgicaux sur l'os d'un individu récepteur en utilisant des ciments de résine organique tels que le méthacrylate de polyméthyle.  
20 Toutefois des inconvénients bien connus se présentent lors de l'utilisation de tels ciments à cause de leur réactivité in vivo, de leur toxicité et du relâchement de la fixation. On sait également renforcer un ciment de résine pour implants en y incorporant différents types de substances de renforcement  
25 comprenant des particules de verre (voir par exemple le brevet U.S. 3 919 773). On connût également d'après le brevet U.S. 3 147 127 des ciments inorganiques durcis renforcés de verre.

On a maintenant découvert un nouvel implant dentaire ou chirurgical ayant une surface de fixation sur l'os d'un  
30 individu récepteur dans lequel la surface de liaison comprend une céramique, une céramique de verre ou un verre biologiquement compatibles comprenant au moins environ 80 % en poids de silicone et ayant une zone de surface spécifique d'au moins environ 80 m<sup>2</sup>/g, une porosité d'environ 10 à environ 50 volume pour cent, et d'un  
35 diamètre de pore moyen d'environ 20 à environ 300 Angstroms.

La présente invention se rapporte également à un implant dentaire ou chirurgical ayant une surface de liaison sur l'os d'un individu récepteur dans lequel la surface de fixation comprend une

substance inorganique biologiquement compatible ayant des caractéristiques physiques adéquates pour le but poursuivi, différentes d'une céramique de verre ou d'un verre à base de silice contenant moins d'environ 80 % en poids de silice, qui  
5 est capable de former une couche de surface poreuse riche en silice ayant une zone de surface spécifique d'au moins environ 80 m<sup>2</sup>/g après 10 jours d'exposition à un tampon de tris-(hydroxyméthyl)aminométhane aqueux à un pH de 7,2 et à une température de 37°C. Les substances considérées dans ce second aspect de  
10 l'invention comprennent certaines céramiques et des ciments inorganiques durcis comme le ciment Portland.

La présente invention se rapporte en outre à une amélioration du procédé de fixation d'un implant dentaire ou chirurgical sur l'os consistant à placer un ciment humide entre  
15 la surface de l'os et l'implant et à permettre au ciment de durcir. Cette amélioration comprend l'utilisation d'un ciment inorganique compatible biologiquement qui, à l'état durci, est capable de former une couche de surface poreuse riche en silice ayant une zone de surface spécifique d'au moins environ 80 m<sup>2</sup>/g  
20 au bout de 10 jours d'exposition à un tampon de tris-(hydroxyméthyl)aminométhane aqueux à un pH de 7,2 et à une température de 37°C. Le ciment Portland est l'un des ciments inorganiques qui peut être utilisé. Selon un mode de réalisation préféré de cette amélioration, le ciment humide est mélangé aux particules  
25 d'une céramique de verre ou de verre à base de dioxyde de silicone biologiquement actif. Suivant un autre mode de réalisation préféré, la surface de fixation de l'implant au contact du ciment inorganique comprend une céramique de verre ou un verre à base de silicène biologiquement actif.

30 On a maintenant découvert de façon surprenante que des céramiques de verre ou des verres à base de silice biologiquement actives fabriquées par des techniques de cristallisation et de coulée standard se fixent fortement sur l'os à cause de leur aptitude à former in vivo une couche de surface poreuse riche  
35 en silice ayant au moins une zone de surface spécifique minimale. Les céramiques de verre ou les verres à base de silice qui ne forment pas une couche de surface in vivo ayant les caractéristiques mentionnées ci-dessus forment généralement des liaisons

chimiques faibles, ou absolument pas avec l'os. La couche à zone de surface spécifique élevée riche en silice (d'une épaisseur d'environ 25 à 100 microns) fournit apparemment un grand nombre de sites pour le dépôt et l'interaction de nombreux composés inorganiques et organiques de l'os à traiter. L'activité biologique in vivo peut être prévue par un test in vitro convenable. Ainsi une céramique de verre ou un verre à base de silice se fixe fortement sur un os in vivo si elle est capable de fournir une couche de surface riche en silice poreuse ayant une zone de surface spécifique d'au moins environ 80 m<sup>2</sup>/g de couche après environ 10 jours d'exposition à un tampon de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane aqueux à un pH de 7,2 et à une température de 37°C.

Dans le tableau 1 sont consignées des données concernant une série de verres non poreux du système silicone-oxyde de calcium-oxyde de sodium-pentoxyde de phosphore. L'activité biologique dépend fortement de la teneur en silicone, mais elle dépend moins des teneurs des autres trois composants. Pour un oxyde de calcium : oxyde de sodium d'un rapport en poids d'environ 0,4 à environ 2,5 et pour une teneur en pentoxyde de phosphore de 6 % en poids, la courbe limite de l'activité biologique tombe entre environ 54 et 58 % en poids de silicone. Cette gamme limite tombe à environ 45 à 55 % en poids de silicone si le pentoxyde de phosphore est éliminé. Le remplacement de l'oxyde de sodium par l'oxyde de potassium n'a que peu d'effet sur l'activité biologique. Les verres de silicone-oxyde de sodium contenant plus d'environ 78 % en poids de silicone ne se sont pas fixés sur l'os. Il en a été de même pour le verre de silicone pur. Les verres du tableau I ont été préparés en fondant un mélange de carbonate de calcium, de sodium et de potassium, et de pentoxyde de phosphore de pureté de réactif et 5 microns de poudres de silicone à une température comprise entre environ 1200 et 1500°C, en coulant des échantillons en forme de disque et en trempant ces échantillons à une température comprise entre 450° et 700°C. On a alors préparé des implants de 4 x 4 x 1 mm pour leur faire subir le test du rejet minimal du tibia de rat pour la fixation in vivo sur un os tel que décrit ci-dessous. L'examen du tableau I montre la forte dépendance de l'activité biologique sur une zone de surface produite in vitro.

TABLEAU I

Composition du verre non-poreux (% en poids)				Fixation osseuse <sup>a</sup> in vivo	Augmentation de la zone de surface (B.E.T.) <sup>b</sup>
SiO <sub>2</sub>	CaO	Na <sub>2</sub> O	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>		
			K <sub>2</sub> O		
53,8	27,6	12,2	6,4	0	1100
53,6	20,2	20,2	6,0	0	7060
53,0	12,8	28,0	6,3	0	9130
41,1	26,4	26,5	6,0	0	16.800 <sup>c</sup>
45,0	24,5	24,5	6,0	0	31.300
47,9	23,0	23,1	6,0	0	10.800 <sup>c</sup>
50,8	21,6	21,6	6,0	0	5930 <sup>c</sup>
58,4	17,8	17,8	6,0	0	200
58,7	25,1	9,8	6,4	0	< 20 <sup>g</sup>
57,8	10,4	25,5	6,3	0	860
45,0	24,5	30,5	0	0	27.100
55,4	21,2	23,4	0	0	130 <sup>c</sup>
39,9	21,8	0	5,3	33,0	59.700
59,3	0	40,7	0	0	< 20 <sup>g</sup>
73,6	0	26,4	0	0	< 20 <sup>g</sup>
78,3	0	21,7	0	0	< 20 <sup>g</sup>
83,0	0	17,0	0	0	< 20 <sup>g</sup>
100	0	0	0	0	< 20 <sup>g</sup>

TABLEAU I. (suite)

Composition du verre non-poreux (% en poids)				Fixation osseuse <sup>a</sup> in vivo	Augmentation de la zone de surface (B.E.T.) <sup>b</sup>
SiO <sub>2</sub>	CaO	Na <sub>2</sub> O	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>		
~70 <sup>e</sup> 48,3	~10 <sup>e</sup> 18,9 <sup>f</sup>	~20 <sup>e</sup> 26,4	0 6,4	0 0	20 <sup>g</sup> 18.300 <sup>c</sup>

a) 30 jours après l'implantation

b) après 10 jours d'exposition in vitro à un tampon aqueux de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane à un pH de 7,2 et à une température de 37°C

c) au bout de 24 heures in vitro

d) implant dissous in vivo

e) lamelle microscopique standard de silicate de chaux et de soude (Corning Glass Works, Corning, New York) composition nominale

f) MgO substitué au CaO

g) basé sur la limite inférieure de sensibilité de la machine BET (0,01 m<sup>2</sup>)

Ainsi si le verre non-poreux de ce système contient trop de  $\text{SiO}_2$ , il ne pourra pas comme indiqué par le texte in vitro, développer une couche de surface adéquate in vivo pour se fixer sur l'os. Les données relatives à la zone de surface ont été obtenues par le procédé d'absorption d'azote du BET sur des échantillons de verre séché au point critique ( $\text{CO}_2$ ) et sont exprimées en accroissement de durée. Des mesures directes indépendantes de la zone de surface montrent qu'un accroissement de zone de surface de 1 000 pour l'ensemble de l'échantillon est équivalent à la formation d'une zone de surface spécifique d'environ 80 m<sup>2</sup>/g de couche de substance de surface sèche.

La présence ou l'absence de fixation sur l'os a été déterminée en utilisant le test connu du rejet minimal sur le tibia du rat. Ce test est effectué selon la procédure suivante. Des implants de dimensions 4 x 4 x 1 mm sont fabriqués pour chaque composition soumise au test. Chacun d'eux sont polis en milieu humide en utilisant des disques de polissage en grains de carbure de silicium de 180, 320 et 600. Un polissage final à sec avec un disque à grain de 600 est suivi d'un nettoyage aux ultrasons dans de l'acétone de pureté de réactif pendant 2 minutes. Les implants sont alors enveloppés dans des étoffes chirurgicales et stérilisées au gaz avec du dioxyde d'éthylène. Comme animaux de test on utilise des rats mâles Sprague-Dawley de poids compris entre 150 et 300 g. On administre du pentobarbital de sodium par injection péritoniale pour anesthésier l'animal. On injecte 0,1 cm<sup>3</sup> d'atropine par injection sous-cutanée pour éviter la congestion bronchique. On effectue une incision sur la surface antérieure de la jambe arrière gauche depuis le genoux dans la partie médiane en descendant jusqu'au tibia. Les muscles du péritoine sur le côté du tibia sont découpés et enlevés de l'os depuis leur origine. Les extenseurs communs et les extenseurs du tibia antérieur sont séparés de la partie médiane du tibia. On utilise un foret Hall II entraîné par l'azote comprimé au moyen d'un outil de burinage de dentiste à extrémité en carbure pour former une fente dans les cortex latéraux et médians de la limite antérieure du tibia. Les implants sont ensuite insérés dans la fente et l'incision est refermée. Les dimensions relatives de l'implant et du tibia



sont telles que l'implant s'avance légèrement de chaque côté du tibia après l'implantation. Les tests de fixation sur l'os effectués 30 jours après l'implantation fournissent un test valable sur l'aptitude à la fixation. Après avoir sacrifié les animaux, les tibias testés sont extraits de chaque animal et débarrassés des tissus adhérents. La zone sur les extrémités exposées de chaque implant est examinée et débarrassée des excroissances d'os. On effectue ceci pour éviter les interférences mécaniques. On effectue alors un test sur l'intégrité mécanique de la fixation. On utilise des forceps spongieux modifiés pour appliquer une charge de rejet d'approximativement 30 Newtons sur l'implant. Si l'implant résiste à un rejet sous la force appliquée on estime qu'il a subi valablement le test de rejet. Si on observe un quelconque déplacement entre l'implant et l'os environnant on considère que le test de fixation a échoué. Encore plus surprenante est la découverte selon laquelle l'os se fixe fortement sur n'importe quelle substance inorganique compatible biologiquement, comprenant de façon non limitative les verres de céramique et verres à base de silicone qui possèdent chacun avant implantation une couche de surface poreuse riche en silice ayant au moins une zone de surface minimale ou formant une couche de surface in vivo de la nature précisée ci-dessus. Les caractéristiques communes de ces substances actives biologiquement (c'est-à-dire capables de former un lien chimique solide in vivo avec l'os) est la disponibilité de la couche de surface poreuse riche en silice à grande surface spécifique requise vis à vis de l'os en croissance. En dehors du fait que les modificateurs solubles peuvent contribuer au développement in vivo de la couche de surface requise, les composés du phosphore, du sodium ou du calcium ne sont pas des constituants nécessaires dans une substance biologiquement active. L'activité biologique peut être prévue par l'analyse d'adsorption d'azote du BET de la substance elle-même ou si la couche de surface requise se développe in vivo, d'un échantillon traité conformément au test in vitro décrit ci-dessus. La zone de surface est exprimée ici en unité de m<sup>2</sup>/g de substance de couche de surface à sec. Il peut se former une zone de surface de 80 m<sup>2</sup>/g suivant la substance testée simplement au bout de

6 heures. Lorsqu'une substance biologiquement active contient à la fois des ions de calcium solubles et des ions solubles contenant du phosphore et de l'oxygène, il peut se déposer rapidement du phosphate de calcium et des composés proches sur les parties externes de la couche de surface riche en silicone à la fois in vivo et in vitro dans le test décrit ci-dessus. Ce dépôt est généralement formé à partir des ions produits par la substance biologiquement active elle-même et semble profiter à l'activité in vivo. La présence d'un tel dépôt n'affecte pratiquement pas les résultats de l'analyse du BET en ce qui concerne l'accroissement de la zone de surface après réaction.

Le terme de verre tel qu'il est employé ici se rapporte à une substance inorganique essentiellement vitreuse, alors que le terme de céramique de verre se rapporte à un verre qui est dévitrifié d'environ 20 à 100 volumes. Le terme de ciment se rapporte à une composition qui peut être utilisée pour fixer différents articles ensemble grâce à leur aptitude à durcir. Le terme céramique se rapporte à une substance céramique polycristalline différente d'une céramique de verre.

Il est important de distinguer la liaison chimique entre l'os et une substance biologiquement active de la liaison mécanique due à l'interpénétration du tissu osseux croissant dans des pores à grande surface d'environ 10 à 200 microns de certaines substances connues d'implants. La liaison chimique directe sur l'os par les substances biologiquement actives décrites ici est produite par des forces chimiques et on la définit de manière générale comme comportant des liaisons chimiques primaires (c'est-à-dire ionique, covalente, épitaxiale) et secondaires (c'est-à-dire de van der Waals, liaison hydrogène, force de dispersion de Londres). La porosité de la couche de surface riche en silice requise est d'une nature différente de celle qui existe dans les implants ayant pour base une interpénétration mécanique pour la liaison sur l'os. Pour que le tissu dur puisse croître notablement il faut avoir un diamètre des pores d'au moins environ 50 microns. Dans la présente invention toutefois la couche de surface riche en silice active a généralement des diamètres de pores qui ne sont pas plus grands qu'environ 3 000 Angströms, ce qui est trop petit pour une croissance

notable des tissus d'os croissant . La présente invention n'est donc pas soumise aux inconvénients connus de l'interpénétration mécanique dans un substrat poreux, par exemple la réduction de résistance due à la fraction de vide laissé inoccupé par l'os  
5 en croissance.

Tel qu'il est utilisé ici le terme d'implant dentaire se rapporte par exemple à des dents artificielles, à des couronnes, des incrustations etc. Le terme d'implant chirurgical se rapporte à des tourillons d'os, à des plaques d'os, à des prothèses de  
10 remplacement d'os, à des dispositifs de prothèse tels que des prothèses de hanche ou d'autres jointures ou n'importe quel autre implant ou prothèse chirurgicale qui doivent être reliées directement sur l'os d'un individu récepteur. Il est naturellement  
nécessaire que la substance biologiquement active utilisée dans  
15 n'importe quel exemple particulier soit biologiquement compatible et ait des caractéristiques adéquates telles que la résistance à la traction, la résistance à l'abrasion, la résistance à la fatigue, le module d'élasticité, la ductilité etc. pour l'utilisation prévue. Dans le présent texte le terme biologiquement  
20 compatible signifie que la substance est bénigne ou non toxique dans le système biologique in vivo dans lequel elle est utilisée et qu'elle ne retarde pas le processus de croissance de l'os. Dans le bas du tableau I il est indiqué comment dans certaines circonstances le remplacement de l'oxyde de calcium par l'oxyde  
25 de magnésium peut rendre une substance à base de silice biologiquement incompatible, sans doute à cause du fait que le rapport Ca:Mg dans les fluides environnants est notablement altéré.

La surface entière de liaison d'un implant, par exemple, c'est-à-dire la surface en contact avec l'os de l'individu  
30 récepteur pour sa liaison doit être biologiquement compatible. Dans certains cas toutefois certaines surfaces de liaison peuvent être biologiquement compatibles mais inactives. Ainsi par exemple, le domaine de la présente invention comprend un implant constitué ou revêtu de céramique de verre ou de verre  
35 à phase séparée, comportant à la fois des régions actives (zone grande surface développée in vivo) et inactives (zone de petite surface développée in vivo), même si la moyenne entière de la zone de surface spécifique développée in vitro par une telle

substance peut être inférieure à environ 80 m<sup>2</sup>/g. La présente invention comprend également un implant dans lequel une partie de la surface en contact de l'os de l'individu récepteur est par exemple une céramique ou un métal biologiquement compatible mais inactif.

Suivant l'un des aspects de la présente invention la surface de liaison d'un implant dentaire ou chirurgical comprend une céramique, une céramique de verre, un verre comprenant au moins environ 80 % en poids de silicone et ayant une zone de surface spécifique d'au moins environ 80 m<sup>2</sup>/g, une porosité d'environ 10 à environ 50 volume % et un diamètre de pore moyen d'environ 20 à 300 Angströms, certains pores ayant un diamètre pouvant atteindre environ 300 Angströms. On doit remarquer que les propriétés de surface indiquées se trouvent sur la surface elle-même avant l'implantation in vivo. Ainsi il n'est pas nécessaire que la substance soit réactive en surface où qu'elle soit soumise à un léchage préférentiel dans des solutions physiologiques. Cette observation est tout à fait surprenante et inattendue. Les avantages de l'utilisation d'un verre, d'une céramique de verre ou d'une céramique dans cet aspect de l'invention réside dans le faible prix de revient et dans le fait que seulement de petites quantités parfois même insignifiantes de substance ionique sont léchées dans le corps d'une telle substance. Il n'est pas nécessaire que ces substances dans cet aspect de l'invention contiennent des composés, du calcium ou du phosphore. Un groupe de ces substances est donc constitué de celles contenant, sur une base élémentaire, moins d'environ 1 % en poids de calcium et moins d'environ 0,1 % en poids de phosphore. Un autre groupe de ces substances comprend celles contenant au moins environ 95 % en poids de silicone, moins d'environ 1 % en poids de calcium et moins d'environ 0,1 % de phosphore. Suivant un autre mode de réalisation la substance qui est de préférence du verre est constituée d'au moins environ 80 % en poids de silicone et jusqu'à environ 80 % en poids d'oxyde de bore. Un exemple de substance biologiquement active intéressante est le verre Thirsty (Corning Glass Works, Corning, New-York) un verre très poreux constitué essentiellement de silicone et d'oxyde de bore. Le verre "Thirsty" est le produit léché acide

du verre de borosilicate séparé de la phase d'origine dont il est constitué.

Un implant chirurgical ou dentaire de cet aspect de l'invention peut être un implant unitaire de céramique, de  
5 céramique de verre ou de verre ou être constitué d'une substance de substrat revêtue d'une substance biologiquement active, ou posséder un type quelconque connu de forme. On peut utiliser de nombreuses méthodes de coulée, de cristallisation et de frittage pour fabriquer des implants unitaires tels que des  
10 dents artificielles. Si une plus grande résistance est nécessaire que celle fournie par la substance biologiquement active en soi on peut utiliser des méthodes connues de coulée d'un métal (par exemple "Vitalium" marque de fabrique de la Howmedica Inc., New York, N.Y.) des céramiques ou d'autres substrats non biologique-  
15 ment actif, tels que des techniques de mise à feu, des techniques d'immersion et des techniques d'application associées au frittage, la pulvérisation à la flamme, etc. Une méthode particulièrement intéressante de revêtement de substrat d'alumine avec une céramique de verre ou de verre biologiquement active est  
20 décrite dans la demande de brevet U.S. pendante n° 766,749. Un procédé particulièrement intéressant pour revêtir un substrat d'alliage avec une substance en céramique de verre ou en verre biologiquement active est décrit dans la demande de brevet U.S. pendante N° 798,671. Lorsque l'on désire revêtir une céramique  
25 de glace on peut effectuer la dévitrification soit avant soit après le revêtement sur le substrat conformément à des techniques connues. Un implant constitué par exemple de verre de borosilicate ou un revêtement dans lequel seulement la surface du corps ou du revêtement a été léchée pour rendre la surface biologiquement  
30 active fait partie du domaine de la présente invention.

Suivant un autre aspect de la présente invention la surface de liaison d'un implant dentaire ou chirurgical comprend n'importe quelle substance inorganique biologiquement compatible, autre que une céramique de verre ou un verre à base de silicone contenant  
35 moins d'environ 80 % en poids de silicone (certains d'entre eux sont connus), qui est capable de former une couche de surface poreuse riche en silice ayant une zone de surface spécifique d'au moins environ 80 m<sup>2</sup>/g après 10 jours d'exposition conformément

au test in vitro décrit ci-dessus. Une telle substance peut être par exemple un ciment inorganique durci, une céramique, un verre, une céramique de verre, ou être choisie parmi d'autres substances inorganiques. Le fait que dans le cas du ciment Portland par exemple la couche de surface formée in vivo contienne des quantités significatives d'autres oxydes inorganiques (par exemple de l'alumine ou de l'oxyde de fer) aussi bien que de la silice, n'écarte pas les implants constitués à partir de ces substances du domaine de cette invention. Un exemple de ciment inorganique durci biologiquement compatible est le ciment Portland (poids sec) :

	Pourcentage en poids
$\text{SiO}_2$	20 à 24
$\text{Fe}_2\text{O}_3$	2 à 4
$\text{Al}_2\text{O}_3$	1 à 14
$\text{CaO}$	60 à 65
$\text{MgO}$	1 à 4
$\text{SO}_3$	1 à 1,8

et une surface spécifique (durcie) de plus de 200 m<sup>2</sup>/g. L'implant peut être par exemple unitaire ou comprendre un substrat d'une autre substance telle qu'une céramique, un polymère organique, un plastique ou un métal non biologiquement actif (par exemple le Vitallium, marque de fabrique de la Howmedica Inc., New York, N.Y.) revêtu d'une substance biologiquement active par exemple une céramique ou un ciment. Des procédés connus dans la technique pour faire des articles unitaires en ciment, en céramique ou en autres substances ou pour en revêtir des substances de substrat ou pour faire tout autre configuration utile pour un implant peuvent être utilisées dans la mise en oeuvre de cet aspect de l'invention. Si l'implant comprend un ciment inorganique durci, le durcissement du ciment peut avoir lieu avant ou après l'implantation. Ainsi suivant un mode de réalisation de l'invention une prothèse de remplacement d'os est effectuée en insérant du ciment humide dans une cavité de l'os de l'individu récepteur formée par enlèvement de l'os endommagé ou malade, en moulant le ciment à la forme souhaitée et en permettant à celui-ci de durcir in situ.

Suivant un autre mode de réalisation de l'invention, un implant chirurgical ou dentaire est fixé sur un os en utilisant un ciment inorganique durcissable humide. La surface de liaison

de l'implant, c'est-à-dire la surface en contact avec le ciment pour la liaison sur l'os de l'individu récepteur, comprend de préférence une céramique de verre ou un verre biologiquement actif à base de silicone. Le ciment à l'état durci est capable de former une couche de surface poreuse riche en silice ayant une zone de surface spécifique d'au moins environ 80 m<sup>2</sup>/g au bout d'environ 10 jours d'exposition conformément au test in vitro décrit ci-dessus. Comme le ciment produit une couche de surface riche en silice poreuse à haute surface spécifique biologiquement active lorsqu'il durcit in vivo, il forme une liaison très solide avec l'os. Il forme également une liaison très solide avec la surface de l'implant en céramique de verre ou en verre biologiquement actif si on utilise une telle surface. La substance du ciment durci est naturellement résistante en elle-même. Ainsi les problèmes associés à l'utilisation des ciments de résine de méthacrylate de polyméthyle peuvent être réduits par exemple, les problèmes de toxicité, de relâchement et de réactivité in vivo. Suivant un autre mode de réalisation préféré le ciment est renforcé de particules de céramique de verre ou de verre à base de silicone biologiquement actif, non seulement pour augmenter sa résistance en soi mais également pour améliorer les résistances respectives de l'os sur le ciment et sur l'implant lorsque ceux-ci sont biologiquement actifs comme décrit ci-dessus.

D'autres caractéristiques et avantages ressortiront d'ailleurs de la description des exemples suivants donnés à titre nullement limitatif.

#### EXEMPLE I

Les implants de verre "Thirsty" (Corning Glass Work, Corning, New York) de 4 x 4 x 1 mm. ont été préparés et polis à l'état humide avec des disques de polissage en carbure de silicium sous forme de grains de 320 et 600. On les a alors nettoyés par ultrasons dans de l'eau distillée et stérilisés par ébullition. L'échantillon de verre "Thirsty" utilisé était constitué d'environ 96 % en poids de silicone et de 4 % en poids d'oxyde de bore, et avait une zone de surface spécifique de 200 m<sup>2</sup>/g, une porosité de 28 % en volume et un diamètre de pore moyen de 40 Angströms. Les implants ont subi le test de fixation sur un os in vivo en leur appliquant le test de rejet minimale sur le tibia

du rat qui est bien connu dans la technique. On n'a observé aucune fixation entre l'os et les implants au bout de 11 à 18 jours après l'implantation. Au bout de 40 jours d'implantation toutefois deux des implants ont subi avec succès le test. L'un  
5 de ces implants a été sectionné et l'examen microscopique a montré qu'une liaison chimique directe s'était formée entre l'implant de verre "Thirsty" et l'os à traiter.

#### EXEMPLE II

Le ciment Portland sec utilisé dans cet exemple était  
10 du ciment Portland type II de l'American Society for Testing Materials. Des échantillons durcis ont été obtenus par addition d'eau à du ciment avec un rapport eau/ciment de 0,4 et en permettant au mélange de durcir pendant environ 2 semaines à 30 jours. Après durcissement des implants de 4 x 4 x 1 mm. ont  
15 été fabriqués à partir du ciment. Ceux-ci ont été polis en utilisant des disques de polissage en grains de carbure de silicium de 320 et 600. Les implants ont été rincés dans de l'eau distillée et on les a laissés dans la solution de rinçage jusqu'à l'implantation. Le test de fixation sur l'os in vivo  
20 a été effectué en utilisant le test de l'expulsion minimale sur le tibia du rat bien connu dans la technique. On n'a observé aucune fixation au bout de 10 à 13 jours d'implantation. Au bout de 28 jours d'implantation toutefois deux échantillons ont subi le test avec succès. Au bout de 69 jours d'implantation  
25 un échantillon sur un a passé avec succès le test de rejet. Au bout de 92 jours d'implantation un échantillon sur un a passé avec succès le test de rejet. Des tests mécaniques qualitatifs de la jonction d'implants-os au bout de 92 jours ont montré une fracture entre l'os ou l'implant mais pas à  
30 l'interface existant entre les substances. L'examen microscopique a montré une liaison chimique directe entre les implants de ciment Portland prédurcis et l'os à traiter.



REVENDICATIONS

1. Implant dentaire ou chirurgical ayant une surface pour la fixation sur l'os d'un individu récepteur, cette surface de fixation comprenant une substance en céramique, en céramique de verre ou en verre biologiquement compatible comprenant au moins  
5 environ 80 %, en poids de silicone et ayant une zone de surface spécifique d'au moins environ 80 m<sup>2</sup>/g, une porosité d'environ 10 à environ 50 volumes %, et un diamètre de pore moyen d'environ 20 à environ 300 Angströms. 0,002 - 0,030 µ
2. Implant selon la revendication 1 caractérisé en ce que  
10 la substance contient moins de 1 % en poids de calcium et moins de 0,1 % en poids de phosphore.
3. Implant selon la revendication 2 caractérisé en ce que la substance comprend au moins environ 95 % en poids de silicone.
4. Implant selon la revendication 1 caractérisé en ce que  
15 la substance comprend jusqu'à environ 20 % en poids d'oxyde de bore.
5. Implant selon la revendication 4 caractérisé en ce que la substance est du verre.
6. Implant dentaire ou chirurgical caractérisé essentiel-  
20 lement en ce qu'il présente une surface de fixation sur l'os d'un individu récepteur, cette surface de fixation comprenant une substance inorganique biologiquement compatible apte à former une couche de surface poreuse riche en silice ayant une zone de surface spécifique d'au moins environ 80 m<sup>2</sup>/g au bout  
25 d'environ 10 jours d'exposition à un tampon aqueux de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane à un pH de 7,2 et à une température de 37°C., cette substance étant différente d'une céramique de verre ou d'un verre à base de silicone contenant moins d'environ 80 % en poids de silicone.
- 30 7. Implant selon la revendication 6 caractérisé en ce que la substance est un ciment organique durci.
8. Implant selon la revendication 7 caractérisé en ce que le ciment est du ciment Portland durci.
9. Implant selon la revendication 6 caractérisé en ce que  
35 la substance est une céramique.

10. Procédé de fixation d'un implant dentaire ou chirurgical sur un os consistant à placer un ciment humide entre les surfaces de l'os et de l'implant et à permettre que le ciment durcisse, procédé caractérisé en ce qu'il consiste en outre à
- 5 utiliser un ciment inorganique biologiquement compatible à l'état durci capable de former une couche de surface poreuse riche en silice ayant une zone de surface spécifique d'environ au moins 80 m<sup>2</sup>/g au bout de 10 jours d'exposition à un tampon aqueux de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane à un pH de 7,2 et
- 10 à une température de 37°C.
11. Procédé selon la revendication 10 caractérisé en ce que le ciment est du ciment Portland.
12. Procédé selon la revendication 10 caractérisé en ce que le ciment humide est mélangé à des particules de céramique de
- 15 verre ou de verre à base de silice biologiquement active.
13. Procédé selon la revendication 10 caractérisé en ce que la surface de fixation de l'implant au contact du ciment contient une céramique de verre ou un verre à base de silicone biologiquement actif.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**